Aus der I. Inneren Abteilung des
Städtischen Krankenhauses Neukölln
Direktor: Professor Dr. med. Klaus H o l l d a c k

PHASENKONTRASTMIKROSKOPISCHE VERLAUFSBEOBACHTUNGEN AN PLASMA- UND PLASMOCYTOMZELLEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gottfried Aust
aus Bautzen

1968

Aus der I. Inneren Abteilung des
Städtischen Krankenhauses Neukölln
Direktor: Professor Dr. med. Klaus H o l l d a c k

PHASENKONTRASTMIKROSKOPISCHE VERLAUFSBEOBACHTUNGEN AN PLASMA- UND PLASMOCYTOMZELLEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gottfried Aust
aus Bautzen

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Priv.Doz. Dr. med. Irene B o l l

Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Joachim C l e m e n s

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21.5.68

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	3
Methode	4
Auswertung	6
Ergebnisse	8
Diskussion	16
Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	24

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546510_0091

E I N L E I T U N G

Das Plasmocytom entsteht nach WALDENSTRÖM (50) durch maligne destruierende Proliferation der Plasmazellen. Plasmocytomzellen bezeichnen APITZ, SCHULTEN, WALL-GREEN und ZADEK (1,45,57) als neoplastisch entdifferenzierte Plasmazellen. Normalerweise synthetisieren die Plasmazellen Plasmaproteine und Antikörper (11,20,44, 51,55). Bei Agranulocytosen, chronischen Infektionskrankheiten, malignen Systemerkrankungen und Allergisierungen sind sie vermehrt im Knochenmark zu finden. Als Beweis für die Antikörperbildung der Plasmazellen sieht GLIMSTEDT (17) das Fehlen der Plasmazellen während der Embryonalzeit und bei steril aufgezogenen Versuchstieren an. Das angeborene Fehlen der Plasmazellen in den hämatopoetischen Organen wird bei der kongenitalen Agammaglobulinämie beobachtet (52).

Die Morphologie der Plasma- und Plasmocytomzellen im Phasenkontrastmikroskop wird von verschiedenen Autoren beschrieben (5,29,43,44). Die reife Plasmazelle ist an ihrem exzentrisch gelegenen, kleinen, ovalen Kern und dem zugunsten des Cytoplasmas verschobenen Kern/Plasmaverhältnis zu erkennen. In der streifigen, fleckigen oder reticulären Kernstruktur differenzieren sich mehrere teils randständige Kernkörperchen. Im Cytoplasma, das im Vergleich zu den hellen Kernen schwach phasenpositiv erscheint, finden sich zahlreiche große, runde oder stäbchenförmige, phasenpositive Granula, die nach RIND und STOBBE (29,43) als Mitochondrien bezeichnet werden. Sie umgeben das hellere Archoplasma, das, selbst frei von Granula, manchmal das Zentrosom erkennen läßt. Die Plasmocytomzellen sind häufig polygonal begrenzt und fallen durch Anisocytose auf. Verglichen mit den Plasmazellen sind in den Plasmocytomzellen die Mitochondrien vermehrt und vergrößert. Der Kern ist so groß, daß das Kern/Plasma-

verhältnis zu seinen Gunsten verschoben ist. Er ist hell, körnig bis grobschollig und enthält große, phasenpositive Kernkörperchen.

In der vorliegenden Untersuchungsreihe sollen die Lebensäußerungen der Plasma- und Plasmocytomzellen in vitro beobachtet werden. Dabei werden Vergrößerungen und Verkleinerungen der Zellen sowie der Kerne, umschriebene Membranaktivität und das Sichtbarwerden bestimmter Cytoplasmabestandteile aufgezeichnet. Die Veränderungen der Zellmorphologie und das Auftreten und Verschwinden von Cytoplasmabestandteilen, wie Glanzkörnern, Mitochondrien und Vakuolen sollen diskutiert werden. Als vorteilhaft für die Lebendbeobachtung in vitro hat sich das Phasenkontrastverfahren in Verbindung mit der Zeitrafferkinematographie erwiesen, da es die lichtmikroskopisch erkennbaren Zellstrukturen gut darstellt, eine zeitliche Zuordnung von Zellveränderungen gestattet und eine Schädigung der Zellen durch Fixierungs- und Färbemethoden nicht berücksichtigt zu werden braucht.

M E T H O D E

Die Beobachtung der Lebensvorgänge von Plasma- und Plasmocytomzellen wird im Phasenkontrastmikroskop mit 70- und 100-facher Ölimmersion durchgeführt. Als Mikroskope kommen zwei "Laborlux"-Geräte der Firma Leitz Wetzlar, ein Zeiss "Opton" und ein Zeiss "Standard WL"-Gerät zur Verwendung. Die Dokumentation erreichen wir mit einer "Bolex H 16" Reflex-Kamera auf Schwarz/Weiß-Negat vfilm. Die Kamera ist über einen Zeitraffer der Firma Kindervater Berlin geschaltet und über dem Mikroskop, das sich in einem Wärmeschrank befindet, lokker befestigt. Die Belichtung erfolgt automatisch über ein mit der Kamera gekoppeltes Trickgerät, und die Belichtungszeit beträgt 1/4 und 1/2 Sekunde.

Die Aufnahmen entstehen je nach Aktivität der untersuchten Zellen alle 15 bis 20 Sekunden.

Das Anlegen der Präparate

Knochenmarkszellen, gewonnen durch Sternalpunktion, werden zu Kulturen nach der CARELL'schen Deckglasmethode mit dem hängenden Koagulumtropfen in einer Modifikation nach ALBRECHT und BOLL (3,4) angelegt. Als Kulturmedium wird ein Koagulumtropfen auf einen Objektträger gesetzt, der sich zusammensetzt aus:

50 % Nativ-Plasma des jeweiligen Patienten oder Fremdplasma

10 % Corhormon (ein Rinderherzextrakt der Firma Chemie werke Homburg)

40 % Hank's Lösung.

Die Knochenmarksbröckchen werden auf diesen Koagulumtropfen mittels eines Starmessers gebracht, mit einem Tröpfchen Serum desselben Patienten überschichtet, mit einem Hohlschliffobjektträger abgedeckt und mit erhitztem Paraffin luftdicht verschlossen (Abb.1). Das Präparat wird umgewendet, so daß ein hängender Tropfen entsteht, und bei 37°C inkubiert. Anschließend werden einzelne Zellen der Knochenmarkskultur auf einen flachen Tropfen des oben beschriebenen Koagulum, die sogenannte "platte Kultur", übertragen, mit einem Deckgläschen und Paraffin wiederum abgedichtet (Abb.2). Je dünner das Koagulum ist, desto besser lassen sich in dieser planparallelen Kammer die Zellstrukturen darstellen.

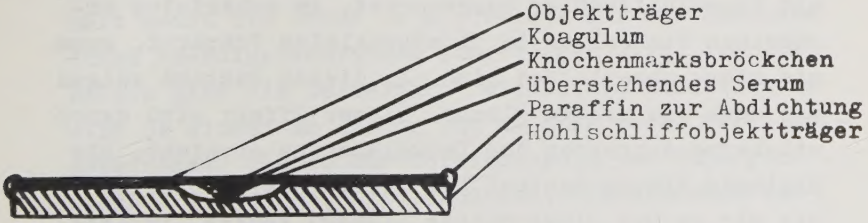


Abb.1) Kultur im "hängenden Tropfen"

Abb.2) Die sogenannte "platte Kultur"

A U S W E R T U N G

Plasma -und Plasmocytomzellen unterscheiden sich im Phasenkontrastmikroskop von Granulo -und Monocyten durch das Fehlen von Granula und das zugunsten des Cytoplasmas verschobene Kern/Plasmaverhältnis. Der Kern der Plasmazellen und Granuloblasten ist rund bis oval, während er in Plasmocytomzellen gelappt sein kann. Granulocyten besitzen einen stabförmigen oder segmentierten, Monocyten einen gelappten, eingebuchteten bis stabförmigen Kern. Lymphocyten sind kleiner als Plasmazellen. Die sehr seltenen Osteoblasten haben ein abseits gelegenes Archoplasma, Vakuolen kommen äußerst selten vor. Schwierigkeiten bereitet gelegentlich die Unterscheidung der Plasmazellen von Erythroblasten, sie gelingt dann erst durch die fortgesetzte Beobachtung der Lebensvorgänge. Als Plasmocytomzellen werden alle Plasmazellen bezeichnet, die wir bei im gefärbten Ausstrich als Plasmocytom diagnostizierten Knochenmark untersuchen.
Die entwickelten Filme werden im HKS-Filmbetrachter der Firma Hünemörder/Esslingen nach Protokoll und mit Einzelbildzähler ausgewertet. Am schärfsten erscheinen die Zellen im planparallelen Präparat, wenn sie stark abgeplattet sind. In diesem Zustand zeigen sie auch die größte Fläche. Dieser Effekt wird durch stärkeres Anpressen des Deckgläschens erreicht. Die kleinste Fläche besteht bei Abkugelung der Zelle, wie wir es bei einer Mitose sichern können. Im abgerundeten Zustand erscheinen die Zellen bedingt durch

überlagerte Strukturen oft unscharf. Außerdem ist ihr Phasenkontrasthalo, der bei flachen Zellen schwach ist, stärker ausgebildet.

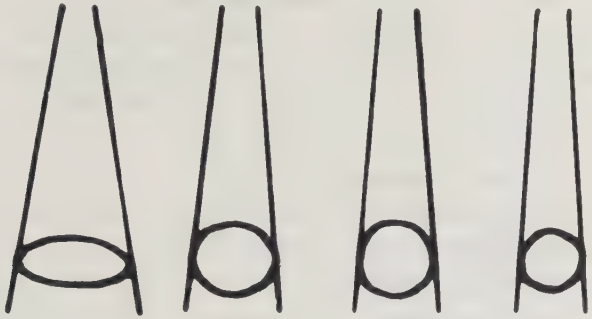


Abb.3) Schematische Darstellung einer sich abrundenden Zelle im Phasenkontrast. Abgeflacht erscheint ihr Durchmesser groß, abgekugelt kleiner.

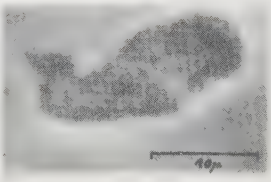
Zur Bestimmung ihrer Größe werden die gefilmten Zellen an der Betrachtungswand abgepaust,was, um ein einheitliches Zeitmaß zu gewinnen, in konstanter Bildfolge geschieht. Jede gezeichnete Zelle und ihr Kern, sofern er scharf abgebildet ist, werden, um den Planimetrierfehler möglichst klein zu halten, dreimal planimetriert. Der Nonius des Planimeters gibt den Flächenwert in Quadratzentimetern an, der mit dem Faktor des zur Aufnahme benutzten Mikroskopes multipliziert wird. Diesen Faktor, der für jedes Mikroskop verschieden ist, gewinnt man durch Mitfilmen eines Maßstabes. Man erhält somit die Größe in μ^2, welche auf der Ordinate eines Koordinatensystems eingetragen wird; die Abszisse gibt die Zeiteinheit wider. Die Kernstruktur wird je einmal am Anfang und am Ende jeder Szene aufgezeichnet, ebenso das Vorhandensein von pinocytotischen Vorgängen, Mitochondrien, Glanzkörnern und des Archoplasmas.

E R G E B N I S S E

47 Plasma -und Plasmocytomzellen werden über eine Zeit von 3 bis 102 Stunden beobachtet.
Am Filmbetrachter lassen sich recht genau charakteristische Einzelheiten und Lebensäußerungen der Plasma -und Plasmocytomzellen in vitro erkennen:

1. Lokomotion der Zelle
2. Größenänderungen der Zelle
3. Größenänderungen des Kernes
4. Änderungen der Kernstruktur
5. Pinocytosevorgänge
6. Einlagerungen im Cytoplasma wie Mitochondrien, Glanzkörner, Vakuolen, das Vorhandensein des Archoplasmas
7. Polyploidie
8. Degenerationszeichen.

ad 1) Einige der Plasma -und Plasmocytomzellen unterscheiden sich von anderen beweglichen Blutzellen wie segmentkernigen Granulocyten, Metamyelocyten, Lympho -oder Monocyten, durch eine charakteristische Lokomotion (Abb.4). Ein stumpfer Cytoplasmateil mit Mitochondrien und ohne undulierende Membranen wird "walartig" (BOLL) vorgestreckt. Am Ende der Zelle werden helle gekörnte Substanzen nachgeschleppt und hier treten im Gegensatz zu den Blutzellen undulierende Membranen auf, so daß der Eindruck eines Luftschraubenantriebes entsteht.



ad 2) Die planimetrisch gemessene Fläche beträgt nach unseren Messungen bei Plasmazellen 80 μ^2 bis 230 μ^2, bei Plasmocytomzellen 80 μ^2 bis 200 μ^2, bei vielkernigen Plasmocytomzellen 250 μ^2 bis 350 μ^2. Anhand der Flächen-Zeit-Kurven kann in 23 Fällen eine Vergrößerung, in 17 eine Verkleinerung der Zellen festgestellt werden, während 5 der untersuchten Zellen konstante Größe zeigen (Abb.5-7).
Das Volumen läßt sich aus der planimetrierten Fläche nur im abgekugelten Zustand, wie wir ihn während der Meta- und Rekonstruktionsphase der Mitosen finden, bestimmen (6). Die Merkmale abgekugelter Zellen sind die beobachtete Verkleinerung, die Zunahme ihrer Dicke, die sich durch einen breiten negativen Phasenkontrasthalo erkennen läßt, und die kreisrunde Form.
Über die absolute Größe der Zellen kann keine genaue Aussage gemacht werden, da das Ergebnis der Flächenmessung vom Grad der Abflachung in der "platten Kultur" und der Aktivität, wie das Aussenden von Pseudopodien oder amöboide Beweglichkeit, abhängt.

ad 3) Das Kern/Plasmaverhältnis beträgt bei Plasmazellen 1: 4,27 und bei Plasmocytomzellen 1 : 3,83, ist also bei Plasmocytomzellen zugunsten des Kernes verschoben.
Die Fläche des Kernes der Plasma- und Plasmocytomzellen zeigt Werte von 25 μ^2 bis 40 μ^2 und ändert sich im Laufe der Beobachtung um durchschnittlich 7,5 μ^2. Von 37 gemessenen Kernen vergrößern sich 12, 14 verkleinern sich und 11 Kerne bleiben in ihrer Größe konstant.

ad 4) Die Kerne der beobachteten Zellen lassen bis zu 3 Nucleoli erkennen. Die Kernstruktur ist bei Plasmazellen radspeichenartig, streifig, mit guter Abgrenz-

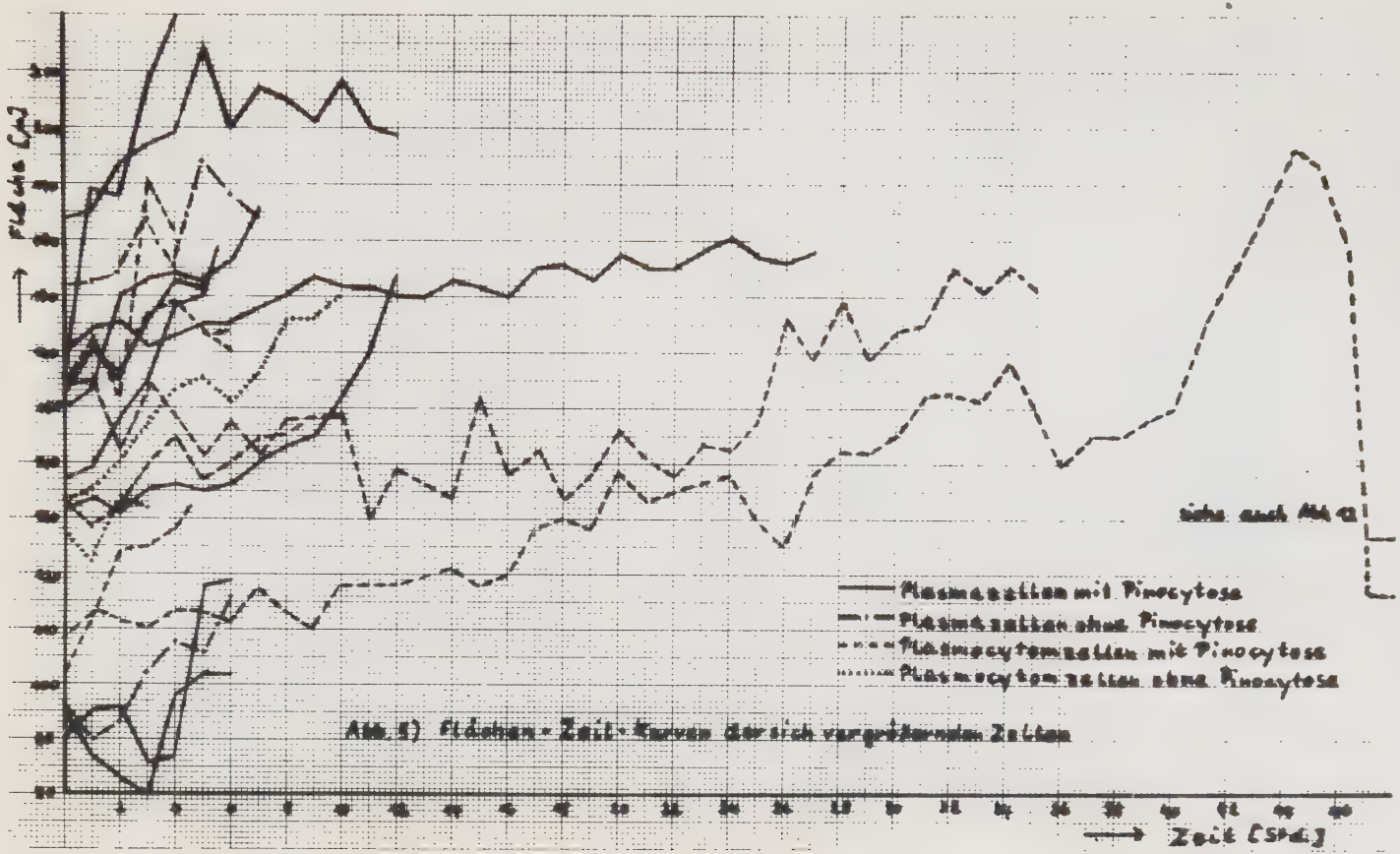


Abb. 11) Flächen-Zeit-Kurven der sich vergrößernden Zellen

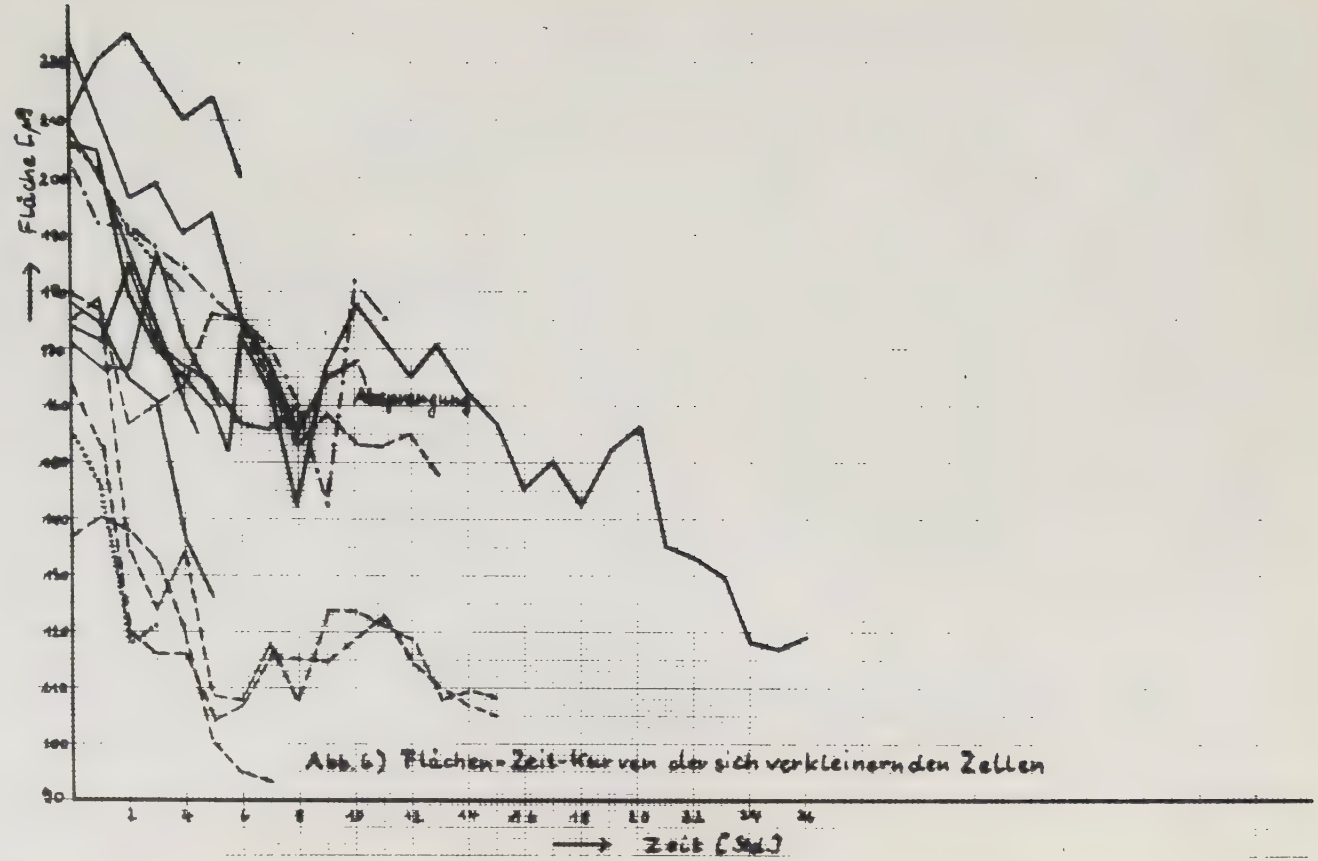


Abb. 6) Flächen-Zeit-Kurven der sich verkleinernden Zellen

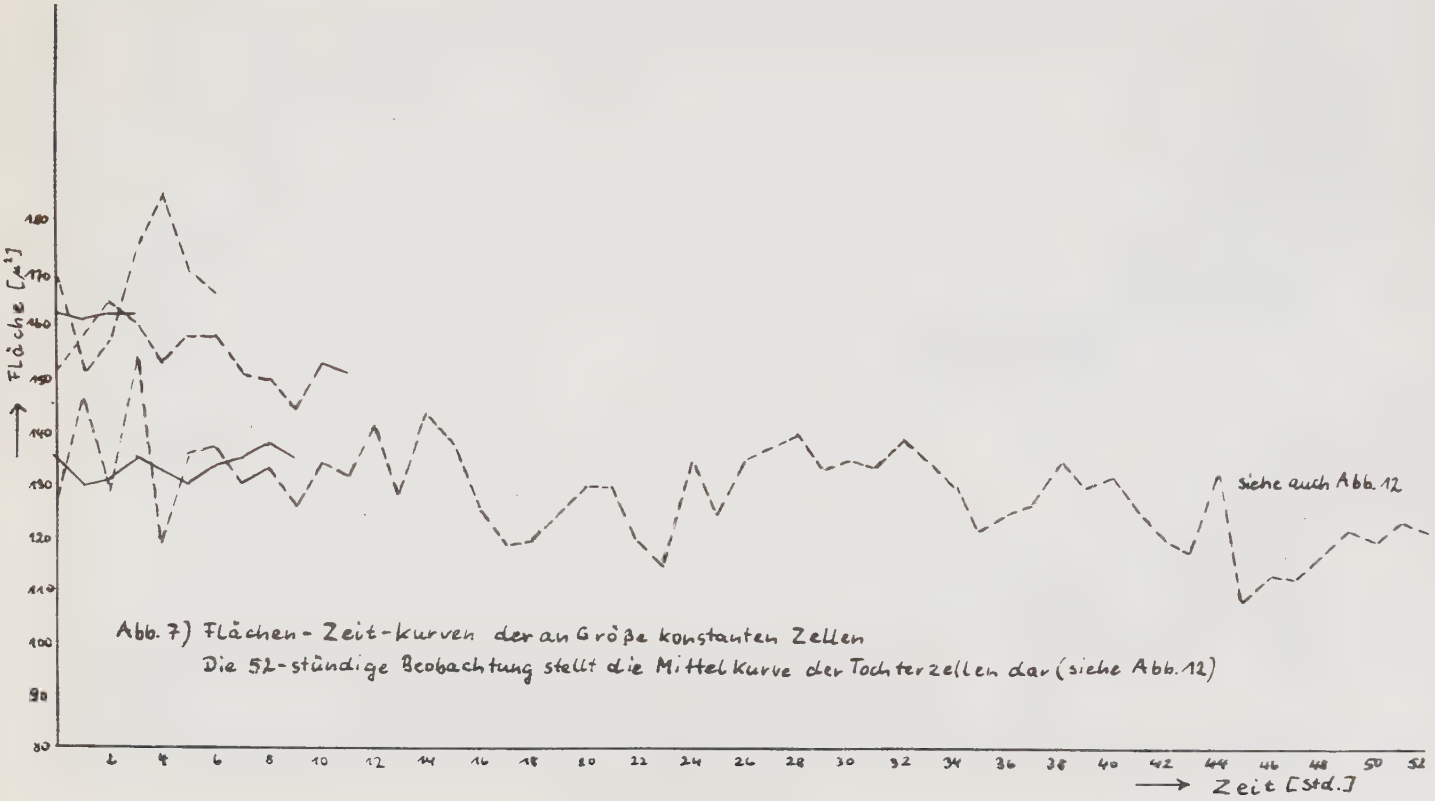


Abb. 7) Flächen-Zeit-kurven der an Größe konstanten Zellen
Die 52-stündige Beobachtung stellt die Mittelkurve der Tochterzellen dar (siehe Abb. 12)

barkeit des Kernes, während die Plasmocytomzellen etwas verwaschene Strukturen mit undeutlichen Kerngrenzen zeigen. Die Kernstrukturen bleiben über den Beobachtungszeitraum erhalten, mit Ausnahme der Zellen, bei denen Mitosevorgänge beobachtet werden oder die sich im Degenerationsstadium befinden.

ad 5) Von 47 beobachteten Zellen zeigen 7 Pinocytosevorgänge. Deutlich ist die Bildung von Cytoplasmafortsätzen zu erkennen, die außerhalb der Zelle Flüssigkeitsbläschen aus dem umgebenden Medium abtrennen (Abb.8). Die Länge der bürstenbesatzähnlichen Cytoplasmafortsätze beträgt bis zu 2,5 μ, ihre Breite 0,2 bis 0,4 μ. Die Cytoplasmafortsätze bilden sich in 7,5 Sekunden und bleiben dann noch etwa 3 bis 5 Sekunden erhalten, bis sie wieder verschwinden. Sie können also nicht mit der üblichen Raffung dargestellt werden, die Vorgänge wurden mit einer Raffung 1 Bild/ Sekunde ausgemessen. Vakuolen in der Nähe der flimmernden Cytoplasma-Oberflächenbewegung treten ohne sichtbaren Zusammenhang mit der Pinocytose auf.

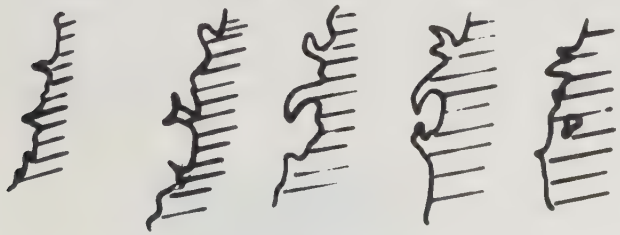


Abb. 8) Schematische Darstellung der Pinocytose

ad 6) Plasma -und Plasmocytomzellen zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an Mitochondrien aus. Diese erscheinen im Phasenkontrastmikroskop als phasenpositive, runde bis längliche Körnchen. Ihre Größe beträgt bei runden Formen 0,4 bis 0,5 μ. Längliche Mi-

tochondrien sind bis zu 2,3 µ lang und 0,3 µ breit, bohnenförmige 1,0 µ lang und 0,4 µ breit. Die runden plumpen Formen bei Plasmocytomzellen zeigen eine Größe von 0,6 µ . Mitochondrien sind regellos im Cytoplasma verteilt und im Archoplasmabezirk nicht zu finden (Abb.9).

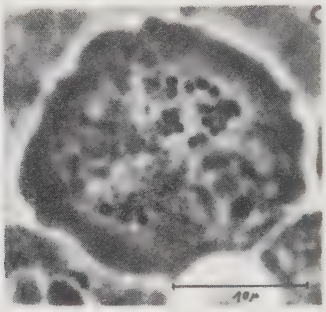


Abb. 9) Zweikernige Plasmocytomzelle mit großen Mitochondrien und Glanzkörnern

Das Archoplasma kommt bei den untersuchten Plasma- und Plasmocytomzellen regelmäßig vor. Es befindet sich bei einkernigen Zellen median vom exzentrisch gelegenen Kern, bei zwei- und mehrkernigen Zellen zwischen den Kernen (Abb.10).

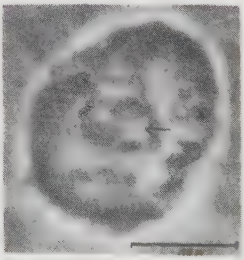


Abb. 10) Zweikernige Plasmazelle mit deutlich sichtbarem Archoplasma (Pfeil).

Bei Zellen mit starker Pinocytoseaktivität wird nach etwa 60 Minuten oder erst nach einigen Stunden das Entstehen zuerst phasenpositiver kleiner, dann etwas größerer, sich im Cytoplasma lebhaft bewegender Granula festgestellt. Später weisen diese bei phasenpositivem Rand ein phasennegatives Zentrum auf. Anfangs sind sie regellos über das Cytoplasma verteilt, danach konzentrieren sie sich um das Archoplasma. Ihr Durchmesser beträgt 0,6 bis 1,0 μ, und wir sprechen sie mit RIND und STOBBE (29,43) als Glanzkörner an (Abb.9). Ihre Zahl ist sehr unterschiedlich, es werden 0 bis 40 gezählt. Von 47 untersuchten Zellen lassen 28 das Auftreten von Glanzkörnern erkennen. Von diesen 28 zeigen 25 Zellen Pinocytosevorgänge, bei 3 Zellen treten Glanzkörner ohne Membranaktivität auf. In 12 Zellen sind bereits beim mikroskopischen Einstellen Glanzkörner vorhanden, deren Zahl von 3 bis 15 variiert. In der beobachteten Zeit bilden sich bis zu 40 zusätzlich aus. Außer bei einer Mitose wird eine Abnahme ihrer Zahl nicht beobachtet. Sie brauchen sich im Mitosevorgang auf und sind bis in die Telophase in abnehmender Anzahl vorhanden. Die Tochterzellen sind nach der Rekonstruktionsphase frei von Glanzkörnern.

ad 7) Bei den 47 ausgewerteten Zellen finden sich folgende Kernzahlen:

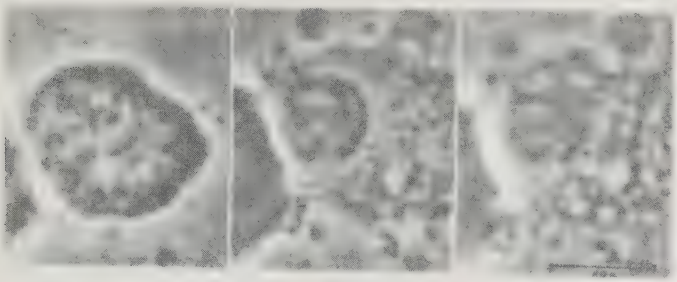
einkernig	34
zweikernig	9
dreikernig	1
vierkernig	3

Die Kerngröße ist bei mehrkernigen Zellen dieselbe wie bei einkernigen.
Als besondere Gruppe sollen zwei- und mehrkernige Zellen beschrieben werden, deren Zellfläche mit 250 μ^2 bis 350 μ^2 größer als die der übrigen Plasma- und Plasmocytomzellen ist. Ihr Vorkommen beim Myelom läßt sie uns zu den Plasmocytomzellen zählen. Sie weisen eine

starke Pinocytoseaktivität auf, erwerben Glanzkörner in großer Zahl, welche auch größer als sonst auftretende Glanzkörner sind. Die Größe der Zellen ändert sich während der Beobachtungszeit, die 4 1/2 bis 38 Stunden beträgt: viermal tritt Vergrößerung, bei 2 Zellen Verkleinerung auf. Da diese "Riesenzellen" infolge ihrer Größe auf der Projektionsfläche des Bildbetrachters oft nur im Ausschnitt sichtbar sind, wird auf eine Flächen-Zeit-Kurve verzichtet.
Interessant ist eine zweikernige Zelle, die, nachdem sie Glanzkörner erworben hat, sich im Verlauf von 11 Stunden 16 Minuten 15 mal verkleinert und fast regelmäßig 12 Minuten später die Ausgangsgröße wieder einnimmt. Beim Betrachten des Zeitrafferfilmes bekommt man den Eindruck von Kontraktionen. Die Kontraktionen beginnen nach 17 Stunden, und nach 38-stündiger Beobachtung zeigt die Zelle fast die gleiche Größe wie zu Beginn der Szene. Die Zellkerne sind während der Kontraktionen nicht abzugrenzen, was wiederum für die Abkugelung in dieser Phase spricht.

ad 8) Als Zeichen der Degeneration bezeichnen wir sich verkleinernde, pyknotische Kerne mit verdichteter Struktur. Im homogenen, aufgehellten Cytoplasma erscheinen plumpe, zusammengeballte Mitochondrien und phasennegative Vakuolen von runder Form. Das Archoplasma ist vom übrigen Cytoplasma nicht mehr abgrenzbar. Die Zelle flacht sich ab, was am kleineren Phasenkontrasthalo erkennbar ist, und nimmt dabei an Fläche zu. Bei anderen Zellen schnürt sich die Zellmembran an mehreren Stellen kleeblattartig ein. Eine besondere Art der Degeneration ist das Entstehen der sogenannten MOTT-Zellen, welche dreimal beobachtet werden (Abb. 11). Ihr Cytoplasma zeigt eine wolkige Struktur, es wird mit groben, kugelförmigen, glanzkornähnlichen Granula ausgefüllt. Die Cytoplasma-Kern-Grenze verwischt, der

Kern wird strukturlos und pyknotisch. Die Zeit vom Auftreten wolkiger oder netzartiger Cytoplasmadissoziation bis zum lytischen Zerfall ist sehr verschieden. Eine Zelle benötigt für diesen Vorgang 23 (Film Nr. 412), eine andere 158 (Film Nr. 1035) und eine dritte 300 Minuten (Film Nr. 412).



a) b) c)

Abb. 11) MOTT-Plasmocytomzelle (Film Nr. 412)
Bild a) Plasmazelle 58 Minuten nach Beginn der Beobachtung
b) Auseinanderfließen des Cytoplasmas mit einzelnen kleinen, phasennegativen Körpern nach 99 Minuten
c) Nach 105,5 Minuten degeneriert die Zelle mit zahlreichen groben Einschlußkörpern

Als Beispiel zu den Lebensvorgängen der Punkte 1-8 soll eine Plasmocytomzelle, die über 102 Stunden beobachtet und gefilmt wurde, dienen (5)(Abb. 12).
Die Plasmocytomzelle ist am charakteristischen Kern/Plasmaverhältnis, dem an Mitochondrien reichen Cytoplasma und zwei im Kern sichtbaren Nucleoli zu erkennen. Bis zur 16. Stunde zeigt die Zelle keine Membranaktivität, jedoch nimmt ihre Fläche um 17 μ^2, der Kern um

2,0 μ^2 zu. Während der 17. Stunde beginnt eine lebhafte Oberflächenbewegung: Cytoplasmafortsätze werden nach allen Seiten ausgesendet, die aus dem umgebenden Medium Bläschen bilden, ein Vorgang, den wir, wie oben beschrieben, als Pinocytose bezeichnen. Zur gleichen Zeit wird der Kern nierenförmig. Während der Pinocytose entstehen im Cytoplasma mehrere phasenpositive, sich lebhaft hin- und herbewegende Granula, die nach 2 Stunden bei phasennegativem Zentrum einen phasenpositiven Rand aufweisen und als Glanzkörner anzusprechen sind. Sie sind kurze Zeit nach ihrem Auftreten regellos im Cytoplasma verteilt und liegen nach 3 Stunden dicht gedrängt in der Nähe des Archoplasmas. Während der Glanzkornbildung beginnt eine starke Größenzunahme der Zelle, die bis zur 46. Stunde anhält. Die Zellgröße beträgt nach dieser Zeit 197,6 μ^2 im Vergleich zur Ausgangsgröße von 110 μ^2, der anfangs 36 μ^2 große Kern nimmt um 8,0 μ^2 zu.

In der 47. Stunde wird die Zelle plötzlich kleiner, rundet sich ab, und der Kern bekommt die Struktur einer Prophase. In diesem Zustand kann aus der planimetrierten Fläche das Volumen berechnet werden und beträgt 1600 μ^3. Anschließend läuft eine normale Mitose von 70 Minuten Dauer ab. Die Glanzkörner nehmen zahlenmäßig während der Mitose ab und sind in den Tochterzellen nicht mehr vorhanden.

Die Verkleinerung der Mutterzelle ist durch Abkugelung bedingt, und die Tochterzellen breiten sich nach der Rekonstruktionsphase wieder aus, wobei eine starke Lokomotion, die den für Plasmazellen charakteristischen Hinterantrieb zeigt, beobachtet wird. Etwa 14 Stunden nach der Mitose beginnt erneut die Pinocytoseaktivität, und gleichzeitig treten Glanzkörner auf. 56 Stunden nach der Mitose, die Tochterzellen haben noch nicht die Größe der Mutterzelle erreicht, degenerieren sie zwischen anderen Zellteilen.

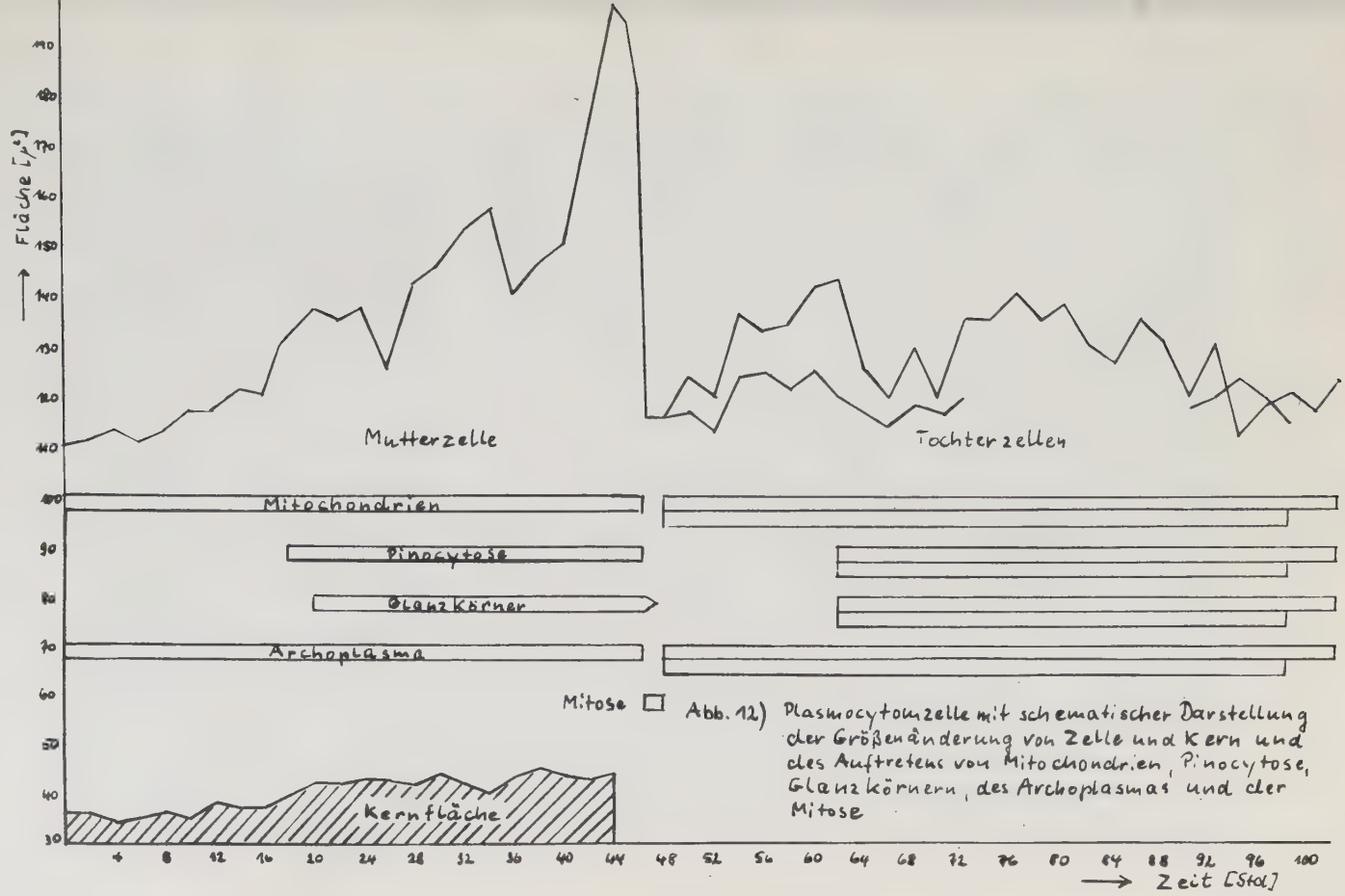


Abb. 12) Plasmocytomzelle mit schematischer Darstellung der Größenänderung von Zelle und Kern und des Auftretens von Mitochondrien, Pinocytose, Glanzkörnern, des Archoplasmas und der Mitose

DISKUSSION

Zur Beobachtung der Lebensvorgänge von Knochenmarkszellen in vitro hat sich das Phasenkontrastverfahren bewährt. Das Nativpräparat im Hellfeldverfahren ist sehr kontrastarm und stellt kaum Innenstrukturen dar. Die Supravitalfärbung verursacht Degenerationserscheinungen an den Zellen, so daß deren Beobachtungszeit beschränkt wird. Die Elektronenmikroskopie übertrifft infolge ihrer ausgezeichneten Vergrößerung das Phasenkontrastverfahren, jedoch fehlt wiederum die zeitliche Koordination. Dazu kommen verändernde Effekte von Fixierungs- und Färbeverfahren. Die Phasenkontrastmikroskopie ermöglicht neben guter Darstellbarkeit der Zellstrukturen durch Kombination mit der Zeitrafferkinematographie die zeitliche Koordination als 4. Dimension von Lebensäußerungen der untersuchten Zellen. Im Ausstrichpräparat, das sowieso die zeitliche Koordination nicht zuläßt, erscheinen einige wichtige Bestandteile des Cytoplasmas, die Mitochondrien und Glanzkörner nicht, letztere sind durch Herauslösen bei der Fixierung optisch leere Vakuolen geworden. Außerdem können die Zellen bei der Ausstrichtechnik leicht mechanisch geschädigt werden.

Größenänderungen der Zellen

Eine wahre Vergrößerung der Zellfläche kann durch Aufnahme von Flüssigkeit oder von in Flüssigkeit gelösten Substanzen bedingt sein. Diese Vergrößerung entsteht durch aktive Zelleistungen, wie Phagocytose oder Pinocytose, letztere auch als nur elektronenoptisch nachweisbare Mikropinocytose. Von 23 sich im Laufe der Beobachtung vergrößernden Zellen zeigen 20 Pinocytosevorgänge. Diese Vergrößerung nimmt, wie aus den Flächen-Zeit-Kurven hervorgeht, kontinuierlich zu. Phagocytose von festen Bestandteilen wird bei Plasmazellen nicht beobachtet.

Eine scheinbare Vergrößerung der Zellfläche in der "platten Kultur" ist durch stärkeres Anpressen des Deckgläschens und damit Abflachung bedingt (BOLL). Bei der Lokomotion tritt ein ähnlicher Effekt auf. Dünne Cytoplasmafortsätze werden dabei ausgesendet, die eine stärkere Vergrößerung vortäuschen können. Im Bereich starker Membranaktivität, wie sie bei der Lokomotion auftritt, sind die Konturen der Zelle am schärfsten. Der die Zelle umgebende Phasenkontrasthalo ist an den dünnen Cytoplasmaausläufern nur gering ausgebildet. Durch Vergleich mit den umgebenden Zellen können die scheinbaren Vergrößerungen weitgehend von den echten abgetrennt werden. Kurzzeitige Vergrößerungen durch Aussenden von Pseudopodien entsprechen den Zacken in der Flächen-Zeit-Kurve.
Eine wahre Verkleinerung wird bei sekretorischen Leistungen angenommen. Von 17 sich während der Beobachtung verkleinernden Zellen zeigen 13 Pinocytose. Morphologisch sind pinocytotische von Sekretionsvorgängen nicht mit Sicherheit zu unterscheiden (5), so daß hier möglicherweise Sekretionsvorgänge vorliegen. Andernfalls können die Zellen durch Diffusion Stoffe abgeben, ohne daß das morphologisch in Erscheinung tritt. Eine über 10 Stunden gefilmte Zelle (in Abb. 6 markiert) zeigt nach 4 1/2 Stunden eine Cytoplasmaausstülpung, die sich kugelig abschnürt und nach 5 Stunden von der Zelle gelöst ist. Die Fläche verringert sich dabei um 25 μ^2. Diese Cytoplasmaabspaltung kann als a p o k r i n e Sekretion bezeichnet werden. STOBBE (46), ebenso CAESAR (14) berichten über die Ausschleusung von Cytoplasmabestandteilen bzw. Ausgießung des Inhaltes von Plasmazellen ins Interstitium. Zuvor wölben sich erweiterte Ergastoplasmasäcke an der Zelloberfläche vor. Diese Form, m e r o k r i n e Sekretion genannt, wird von uns nicht beobachtet. Die Ausstoßung chromatinfreier

Cytoplasmabestandteile beschreiben CASIN (34) als "shedding" , BAYRD (2) als "cytoplasmic extrusion", CURLETTO und THIERY (15,47) beobachteten die Cytoplasmaabschnürung im Phasenkontrastmikroskop. Nach BRAUNSTEINER (11) ist die lamelläre Struktur des Ergastoplasmas, wie sie bei Plasmazellen gefunden wird, das Merkmal eiweißsezernierender Zellen. Die verstärkte Bildung von Paraproteinen beim Plasmocytom ist bekannt, wobei das normalerweise lamelläre Ergastoplasma blasig umgewandelt wird. STOCK (43) diskutiert,daß in extremen Fällen die blasige Umwandlung zu Zellzerfall führen kann, und die Zelle somit als h o l o k r i n e Drüse aufzufassen ist. Als holokrinen Sekretionsmechanismus möchten wir das Entstehen und Zerfallen der MOTT-Zellen, das auch bei normalen Plasmazellen vorkommt, bezeichnen.

Eine scheinbare Verkleinerung der Zellen tritt bei ihrer Abkugelung während der Meta- und Rekonstruktionsphase der Mitose auf (6). Die Abkugelung ist an der kreisrunden Form der Zelle, der Unschärfe der Innenstrukturen und dem breiten negativen Phasenkontrasthalo zu erkennen. Wir beobachten nur eine solche Verkleinerung während der Mitose. Kurzzeitige, etwa 2 bis 3 Stunden dauernde, Verkleinerungen stellen sich in der Flächen-Zeit-Kurve als negative Zakken dar und sind vermutlich durch Abkugelungen bedingt (Abb. 5-7).
Sowohl Vergrößerung als auch Verkleinerung des Kernes zeigen keine regelmäßige Abhängigkeit von der Zeit, in der sie beobachtet werden. BOLL, HERTIG und SCHULDT (9,22,39) beschreiben bei Plasma- und Plasmocytomzellen, die in Kulturen 24 und 48 Stunden gezüchtet wurden, eine Verschiebung der Kerngröße zugunsten der Zellen mit kleinem Kern. Als Ursache der Verkleinerung werden ausreifende oder schrumpfende Prozesse diskutiert. Diese zeitabhängigen Kernver-

kleinerungen können anhand der vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Da auch Zellen, die weniger als 24 Stunden gefilmt werden, sich verkleinern, nehmen wir Degenerationserscheinungen an. BOLL (6) stellt anhand karyometrischer Messungen an Granuloblasten während der Interkinese ein Größenwachstum um 2/3 fest. BUCHER UND KLÖTI (13) führen bei Osteoblasten eine kurze postmitotische Phase, in der das Kernvolumen um den Faktor $\sqrt{2}$, und eine zweite, Stunden dauernde Phase an, in der sich das Volumen verdoppelt. Da bei der Plasmocytomzelle (Abb. 11), welche nach 46 Stunden den Mitosevorgang zeigt, der Kern an Größe zunimmt, können bei den im Phasenkontrastmikroskop gemessenen, ziemlich kontinuierlichen Kernvergrößerungen keine Wachstumsschübe während der Interkinese vermutet werden.

In der Beobachtungsreihe befinden sich 27,7% zwei- und mehrkernige Zellen. Nach FIESCHI UND SACCHETTI (16) teilen sich Plasmazellen nicht amitotisch; die Häufung der Mehrkernigkeit scheint mit dem Grad der Zellanaplasie in Beziehung zu stehen. BOLL (7,8) beobachtete an Granuloblasten und Lymphoplasten das Entstehen zweikerniger Zellen durch Vereinigung der Tochterzellen nach völlig normal verlaufener Mitose. Ähnliche Vorgänge beschreiben RONDANELLI UND BORGHESE (32). SCHLEICH UND MAYER (38) sahen nach Schädigung durch Adrenalin eine Mitose mit Bildung einer zweikernigen Zelle, wobei die Cytoplasmadurchtrennung ausblieb. UNDRITZ UND ROTHLIN (49) nahmen das gleiche Phänomen als Ursache der Polyploidie an.

Wir sehen Pinocytose bei fast allen Plasma- und Plasmocytomzellen und können in Analogie zu anderen Untersuchungen daraus schließen, daß sie der Aufnahme energiespendender Substanzen dient. Zur Pinocytose lichtmikroskopischer Größenordnung sind frei bewegliche Zellen befähigt, die auch Pseudopodien bilden können.

Leukocyten, Histiocyten, Plasma- und Plasmocytomzellen, Lymphocyten, Makrophagen, Tumorzellen, Fibroblasten und Amöben (40,41). Zum Ablauf der Pinocytose ist das Vorhandensein von Ca^{++}, Mg^{++}, Li^{++}, NH_4^+, Na^+ und K^+-Ionen Voraussetzung (52,54). Eine Induktion kann durch Proteine, Salze und Aminosäuren, nicht durch Kohlenhydrate oder Nucleinsäuren, erzielt werden (10,23,41,53,55). Es handelt sich bei der Pinocytose um einen Trinkvorgang der Zellen, bei dem nicht die Aufnahme von Flüssigkeiten, sondern die Aufnahme von in der Flüssigkeit gelösten oder suspendierten Substanzen dominiert (24). Durch Membranfaltungen und Pseudopodienbildung entstehen Membranundulationen, welche Flüssigkeitstropfen aus dem umgebenden Medium einschließen, die dann intrazellulär zu Vakuolen geformt werden (10,19,23,26,28,33,42,54,55). Diese wandern in Richtung Zellzentrum und schrumpfen. Die Schrumpfung hängt wahrscheinlich mit der Eindikkung des Vakuoleninhaltes zusammen (10,19,23,28,33, 40,41,53,55). GROPP (19) beschreibt in der Umgebung starker Pinocytoseaktivität zahlreich angeordnete Mitochondrien. Die Pinocytosevakuolen werden auf dem Wege zum Zellzentrum von Mitochondrien umgeben. Die Mitochondrien haben in ihrer Funktion als Träger von Enzymen wichtigen Anteil an Redoxvorgängen der Zelle (27,36,37). Da ihre Zahl mit der Zellaktivität wechselt, kann ihnen eine große Bedeutung im Ablauf der Pinocytose zugesprochen werden (19,23). Nach unseren Beobachtungen kann nicht bestätigt werden, daß sich Mitochondrien besonders zahlreich in der Umgebung starker Pinocytoseaktivität befinden. Glanzkörner treten bei Plasma- und Plasmocytomzellen mit starker Pinocytoseaktivität auf. Durch das fast regelmäßig gemeinsame Vorkommen kann eine Koppelung von Pinocytosevorgängen mit dem Auftreten von Glanzkörnern vermutet werden. Anhand der beschriebenen

Plasmocytomzelle (Abb. 11), die Glanzkörner bildet und nach dem Mitosevorgang die Glanzkörner nicht mehr erkennen läßt, während beide Tochterzellen sie mit dem Einsetzen der Pinocytose wieder erwerben, kann mit ZOLLINGER (58) angenommen werden, daß es sich um Sekret- oder Resorptionsgranula handelt. Der Glanzkornbildung liegen aktive zelluläre Prozesse zugrunde. Dem Entstehen von Sekretgranula muß die Aufnahme zellfremder Bestandteile vorausgehen, etwa durch Phagocytose oder Pinocytose. Dafür sprechen neben der gleichzeitigen Pinocytose das zum größten Teil randnahe Auftreten der Glanzkörner, ihre weitere regellose Verteilung im Cytoplasma, die Größenzunahme im Beobachtungszeitraum und ihre Anhäufung in der Nähe des Archoplasmas nach längerem Bestehen. Über die chemische Beschaffenheit der Glanzkörner kann anhand der Phasenkontrastaufnahmen keine Aussage gemacht werden, jedoch schließt RIND (30) aus histochemischen Untersuchungen, daß sie aus einer Lipoid-Eiweiß-Verbindung bestehen. GROPP (19) wies neutrale Mucopolysaccharide und Muco- oder Glycoproteide in glanzkornähnlichen, kontrastreichen Granula bei Zellen nach, die in hochkonzentrierte, isotonische Proteinlösungen gebracht worden waren. Da nur das Auftreten, nicht ihr Verschwinden in der Ruhezelle festgestellt wird, ist das Verhältnis der Glanzkörner zur Eiweiß-Sekretion nicht sicher zu beurteilen. Jedoch kann an der Abnahme von Glanzkörnern bei Mitosevorgängen ein Energiereservoir in ihnen angenommen werden.
ZOLLINGER diskutiert weiterhin als Glanzkörner "Degénerationsgranula", die durch Anhäufung überflüssiger Zellprodukte entstehen. Bei einigen ausgewerteten Zellen sind Glanzkörner aufgetreten ohne Pinocytose, die deswegen als Zeichen einer beginnenden Degeneration angesehen werden könnten. LENNERT (25) beschreibt gehäuftes Auftreten bei Leberkrankheiten, schweren

präkomatösen Zuständen und nach geringen Dosen ionisierender Strahlen oder giftiger Chemikalien. TROWELL (48) bezeichnet Glanzkörner als eine Art fettiger Degeneration.

Von den Degenerationsformen mit strukturlosem Cytoplasma und pyknotischem oder blasig aufgetriebenem Kern lassen sich Zellen, in deren Cytoplasma sich die sogenannten RUSSEL-Körper zeigen, abgrenzen. RUSSEL-Körper entstehen, wenn der Inhalt der kugeligen Ergastoplasmasäcke vom Sol- in den Gelzustand übergeht. Füllen diese intrazellulären Ablagerungen, welche bei reaktiven und neoplastischen Plasmazellvermehrungen auftreten, den größten Teil des Cytoplasmas aus, sprechen wir von MOTT-Zellen. Diese kugeligen Körper stellen gespeichertes Eiweiß dar und werden als gestaute Sekrete angesehen.

Das Vorhandensein von Pinocytose als Aufnahmevorgang energiespendender und zur Eiweißsynthese benötigter Stoffe und das Auftreten von Glanzkörnern bzw. RUSSEL-Körpern als Speicherform synthetisierter Produkte bestätigen die Plasma- und Plasmocytomzellen als Ort der Synthese von Plasmaproteinen. Die Abgabe der Proteine erfolgt einerseits durch den Prozeß der oben angeführten Cytoplasmaabschnürung und den Zerfall von MOTT-Zellen, jedoch scheint die Häufigkeit dieser Vorgänge sehr gering im Verhältnis zur Serum-Eiweißkonzentration zu sein. Andererseits sind sekretorische von pinocytotischen Prozessen der Zelloberfläche morphologisch nicht mit Sicherheit zu unterscheiden (5). Wir beobachten die Abnahme der Zellfläche bei 13 von 47 ausgemessenen Zellen mit Oberflächenaktivität, so daß mit HAMPERL (21) angenommen werden kann, daß die Eiweißsekretion zusätzlich auf dem Wege der Ausgießung aus den eröffneten Ergastoplasmasäcken vor sich geht.

Z U S A M M E N F A S S U N G

47 Plasma- und Plasmocytomzellen in vitro werden im Phasenkontrastmikroskop über 3 bis 102 Stunden beobachtet und planimetrisch ausgewertet.
Bei einigen Zellen fällt eine charakteristische Lokomotion auf, die sie von anderen Blutzellen unterscheidet.
Die Zellgröße ändert sich in den meisten Fällen. Als Ursache der Vergrößerung der Zelle werden Ingestion durch Pinocytose, das Abflachen der Zelle und das Aussenden von Cytoplasmafortsätzen diskutiert. Die Verkleinerung kann durch Sekretion oder durch die Abkugelung der Zelle während der Meta- und Rekonstruktionsphase der Mitose hervorgerufen sein. Die Oberflächenaktivität der Plasma- und Plasmocytomzellen kann auf Pinocytose beruhen, läßt sich aber morphologisch nicht von Sekretionsvorgängen unterscheiden. Glanzkörner treten hauptsächlich bei Zellen mit starker Pinocytoseaktivität auf und stellen Sekret-, Resorptions- oder Degenerationsgranula dar. Das Entstehen von 3 MOTT-Zellen wird beobachtet. Ob der Zellzerfall als Ausdruck holokriner Sekretion der einzige Weg der Plasma- und Plasmocytomzellen ist, Plasmaproteine freizugeben, muß zweifelhaft bleiben. Die Möglichkeit, daß die Zellmembranaktivität, wie bei Pinocytose bei gleichzeitiger Zellverkleinerung ein Sekretionsvorgang ist, wird diskutiert.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. APITZ,K.: Die neuen Anschauungen vom Plasmocytom des Knochenmarks, dem sog. multiplen Myelom
Kl. Wschr. 485 (1940)

2. BAYRD,E.D.: Bone marrow on sternal aspiration in multiple myeloma
Blood 3, 987 (1948)

3. BOLL,I. UND G.FUCHS:
Vereinfachtes Verfahren zur kurzfristigen Kultivierung von menschlichem Knochenmark in vitro
Blut VII, 257 (1961)

4. BOLL,I.: Granulocytopoese unter physiologischen Bedingungen
Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik 17, Springer Verlag 1966

5. BOLL,I.: Morphologische Veränderungen einer Plasmocytomzelle während 4 Tagen in vitro
10. Dtsch. Hämat. Kongreß Tübingen 1964

6. BOLL,I.: Morphologische Studien zum Verhalten von Knochenmarkszellen in vitro
V. Mitteilung: Verhalten der Granuloblasten während der Interkinese
Blut XI, 326 (1965)

7. BOLL,I.: III.Mitteilung: Entstehung von 2-kernigen Zellen
Fol. hämat. N.F. 3, 84 (1958)

8. BOLL,I.: IV. Mitteilung: Entstehung von tetraploiden Zellkernen (Riesenmetamyelocyten)
Blut XI 3, 129 (1965)

9. BOLL,I.,E.SCHULDT UND R.B.STERZEL:
Direkte Stilbamidinwirkung auf die Morphe und Kinetik von Plasmocytom- und myelopoetischen Zellen
Kl. Wschr. 45, 22, 1131 (1967)

10. BRANDT,P.W.: A study of the mechanism of pinocytosis
Experimental Cell Research 15,300 (1958

11. BRAUNSTEINER,H.,K.FELLINGER UND F.PAKESCH:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Knochenmarks
Dtsch. Arch. kl. Med. 200, 541 (1953)

12. BRAUNSTEINER,H., K.FELLINGER UND F.PAKESCH:
Elektronenmikroskopische Untersuchung der Plasmazellen im lymphoretikulären Gewebe
Dtsch. Arch. kl. Med. 200, 657 (1953)

13. BUCHER,O. UND R.KLÖTI:
Karyometrische Untersuchungen an Gewebekulturen XV.Mitteilung:
Über das intermitotische Kernwachstum
Z. Zellforschung 42, 193 (1955)

14. CAESAR,R.: Die Feinstruktur von Milz und Leber bei experimenteller Amyloidose
Z.Zellforsch. 52, 653 (1960)

15. CURLETTO,R.: Rapporti tra citomorfologia e funzione plasmaprotidopoietca plasmazellulare
Plasma (MILANO) 1, 61 (1953)

16. FIESCHI,A. UND C.SACCHETTI:
Anatomie, Physiologie, spezielle Cytologie allgemeine Pathologie
in HEILMEYER,L.: Handbuch der gesamten Hämatologie
Verlag Urban & Schwarzenberg

17. GLIMSTEDT,G.: Bakterienfreie Meerschweinchen
Acta path. et microbiol. scand. Suppl. 30 (1936)

18. GROPP,A.: Untersuchungen an Zellen in der Gewebekultur als Beitrag zu Fragen der Stoffaufnahme
Vhdg. Dt. Ges. Path. 44, 220 (1964)

19. GROPP,A.: Phagocytosis and pinocytosis
Cinemicrography in cell biology
ROSE,G.G. Academic Press 1963

20. GRUNDMANN,E.: Allgemeine Cytologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964

21. HAMPERL,H.: Zur Frage der Sekretion von Plasmazellen
Kl. Wschr. 40, 1-3 (1962)

22. HERTIG,S.: Morphologische Untersuchungen zum Verhalten von Plasmocytomzellen in vitro
Dissertation Berlin 1967

23. HOLTER,H.: Pinocytosis
Internat. Rev. Cytol. VIII, 481 (1959)

24. HOLTER,H.: 2.Kongreß Sekretion und Exkretion
Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte Schloß Reinhardsbrunn 1964

25. LENNERT,K.: Zellen der Lymphopoese: Spezielle cytologische Befunde, Karyometrie aus Lymphknoten, Diagnostik in Schnitt und Ausstrich Bandteil A
Cytologie und Lymphadenitis
Hdb. spez. path. Anat. und Histol. I,3
Springer Verlag Heidelberg 1961

26. LEWIS,W.H.: Pinocytosis
Bull. Johns.Hopk. Hosp.49, 17 (1931)

27. MERKER,H.J.: Struktur und Funktion der Lysosomen
Mat. med. Nordmark XVII, 15,684(1965)

28. RICHTER,I.E.: Untersuchungen zur Cytodynamik kontinuierlich züchtbarer Zellen
Protoplasma LVIII, 3,426 (1964)

29. RIND,H.J.: Atlas der Phasenkontrasthämatologie
Akademie-Verlag Berlin 1958

30. RIND,H.J.: Histochemie der Lymphocytenglanzkörner
Kl. Wschr. 33, 731 (1955)

31. ROHR,K.: Das menschliche Knochenmark
Thieme Verlag Stuttgart 1960

32. RONDANELLI,E.G.,E.BORGHESE UND E.STROSSELLI:
Osservationi microcinematografiche sulla formazione di cellule binucleate
Z. Anat. Entw.gesch. 118, 523 (1955)

33. ROSE,G.G.: Microcinetospheres and up satellites of pinocytic cells observed in tissue cultures of Geyś strain HeLa with phase contrast cinematographic techniques
Z.Zytol. 3, 697 (1957)

34. SABIN,F.R.: Cellular reactions to a dye-protein with a concept of the mechanism of antibody formation
J.exp. Med. 70, 67 (1939)

35. SCHMID,F.: Plasmazellen (Immunocyten)
Fortschr. Med. 82, 17, 647 (1964)

36. SCHMID,F.: Mitochondrien
Fortschr. Med. Tabellen für die Praxis 7, 286 (1967)

37. SCHMID,F.: Die Zelle als biologische Organisationseinheit
Fortschr. Med. 5, 190 (1967)

38. SCHLEICH,A.UND A.MAYER:
Beobachtung der Bildung einer 2-kernigen Zelle bei der Wirkung von Adrenalin auf in vitro gezüchtete Fibroblasten
Z.Krebsforsch. 60, (1954)

39. SCHULDT,E.: Die Einwirkung von Stilbamidin auf Plasmacytomzellen in vitro
Dissertation Berlin 1966

40. STAUBESAND.J.: Cytopempsis
Funktionelle und morphologische Organisation der Zelle: Sekretion und Exkretion
Springer Verlag Berlin 1965

41. STAUBESAND,J.: Zur Morphologie der Aufnahme und der transzellulären Passage von Stoffen durch Membranvesiculation
XXIII. Internat. Kongreß der Pharmazeut. Wissenschaften Münster 1963

42. STAUBESAND,J. UND D.WITTEKIND:
Experimentelle elektronenmikroskopische Untersuchungen an Leukocyten und Histiocyten I. Mitteilung
Dtsch. med. Forschg. vol. 2, 6, 203 (1964)

43. STOBBE,H.: Hämatologischer Atlas
Akademie-Verlag Berlin 1960

44. STOBBE,H.: Die Strukturelemente der Plasmazelle
Fol. hämat. N.F.2, 3, 305 (1958)

45. SCHULTEN,H.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie
Thieme Verlag Stuttgart 1953

46. STOBBE,H.: Zum Sekretionsmechnismus der Plasmazelle
Schweiz. med. Wschr. 90, 44, 1265 (1960)

47. THIERY,J.P.: Etude sur le plasmocyte en contraste de phase et en microscopie electronique IV. La clasmatose
Rev. franc. Et. clin. biol. 4, 601 (1959)

48. TROWELL,O.A.: The lymphocyte
Int. Rev. Cytol. 7, 235 (1958)

49. UNDRITZ,E. UND E.ROTHLIN:
Analyse und Bedeutung der polyploiden Zellen in Blut, Knochenmark und Tumoren
Jul. Klaus Stiftung Zürich 28, 280 (1952)

50. WALDENSTRÖM,J.: Vorkommen und Verlauf des Myeloms in einer Stadtbevölkerung
Med. Kl. 50, 413 (1964)

51. WEIHSE,H. UND H.LOHSE:
Über Plasmazellen beim Plasmocytom
Fol. hämat. N.F. 2 (1958)

52. WENDT,F.: Lymphocyten und Plasmazellen
in HEILMEYER,L.: Handbuch der gesamten Hämatologie Bd. 1 Teil I
Verlag Urban & Schwarzenberg

53. WITTEKIND,D.: Zur Anwendung und Bedeutung konzentrierter isotonischer Proteinlösungen bei Untersuchungen lebender Blutzellen
Fol. hämat. N.F. 6, 1-3 (1961)

54. WITTEKIND,D.: Pinocytose
Naturwiss. 50, 270 (1963)

55. WITTEKIND,D. UND G.RENTSCH: Über Stalement, Pinocytose und amöboide Bewegung von Exsudat-Phagocyten und über Möglichkeiten ihrer Beeinflussung durch verschiedene Methoden der Exsudaterzeugung
Z. Zellforschung 63, 374 (1964)

56. WUHRMANN,F. UND H.H.MÄRKI:
Dysproteinämien und Paraproteinämien
Schwabe Verlag 1963

57. WALLGREEN,B.: Zur Kenntnis der Plasmastruktur der Plasmazelle
Beitr. path. Anat. Jena 51, 227 (1911)

Zadek,J.: Herkunft und hämatologischer Nachweis der 'Myelomzellen'
Fol. hämat. 58, 196 (1937)

58. ZOLLINGER,H.U.: Cytologic studies with the phase microscope
II. The mitochondria and other cytoplasmic contituents under various experimental conditions
Am. J. Path. 24, 3, 569 (1948)

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Irene Boll danke ich sehr für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 14. Januar 1941 wurde ich als zweites Kind des Arztes Dr. med. Helmut Aust und seiner Ehefrau Annemarie Aust, geb. Beckert, in Bautzen geboren.
Die Grundschule besuchte ich in Bautzen und legte 1959 nach vierjähriger Oberschulzeit an der Schiller-Oberschule die Reifeprüfung ab.
Mein medizinisches Studium begann ich im Herbst 1959 an der Humboldt-Universität in Ostberlin, wo ich im Sommerhalbjahr 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand.
Im Sommersemester 1962 setzte ich mein unterbrochenes Studium an der Freien Universität Berlin fort und legte im Wintersemester 1962/63 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach 6 klinischen Semestern bestand ich hier im Oktober 1966 das medizinische Staatsexamen.
Anschließend begann ich meine Medizinalassistentenzeit auf der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln und setzte sie an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses fort. Zur Zeit arbeite ich auf einer HNO-Station des gleichen Krankenhauses.

Berlin, den 6.1.1968